

Ryszard Grenda¹, Michał Nowicki^{2,3}, Marcin Tkaczyk², Jacek Rubik¹, Jacek Zachwieja⁴,
Bolesław Rutkowski^{5,6} z Grupą Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej*

¹Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

²Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi

³Uniwersytet Medyczny w Łodzi

⁴Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

⁵Gdański Uniwersytet Medyczny

⁶Konsultant Krajowy w dziedzinie Nefrologii

Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej dotyczące leków stymulujących erytropoezę

The Polish Society of Pediatric Nephrology position statement on erythropoiesis stimulating agents

*Grupa Ekspertów Polskiego Towarzystwa Nefrologii Dziecięcej:

Andrzej Kanik (Szpital Wojewódzki w Rzeszowie), Hanna Kipigroch (Szpital Wojewódzki w Toruniu), Maria Roszkowska-Blaim (Warszawski Uniwersytet Medyczny), Dariusz Runowski (Szpital Specjalistyczny w Szczecinie), Rajmunda Sikorska (Szpital w Sandomierzu), Ewa Słowiaczek (*Collegium Medicum* Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie), Maria Szczepańska (Śląski Uniwersytet Medyczny), Ryszard Wierciński (Uniwersytet Medyczny w Białymstoku), Małgorzata Zajackowska (Uniwersytet Medyczny w Lublinie), Danuta Zwolińska (Akademia Medyczna we Wrocławiu) i Aleksandra Żurowska (Uniwersytet Medyczny w Gdańsku)

ABSTRACT

Overall indications to therapy with erythropoiesis stimulating agents (ESA) in children with chronic kidney disease (CKD) are defined in relevant recommendations. The incidence of renal anemia in children may be underestimated and introduction of age-related criteria (such as $-2SD$ and < 5 percentile age-related normal range) might increase the recognized rate. Approximately 90% of dialyzed children, 20% of CKD and 5% of pediatric renal graft

recipients in Poland receive ESA. The overall availability of different forms of ESA is limited to the age-related registration criteria. The drug pharmacokinetics in children is very variable depending on age. As indications for ESA therapy may appear at earlier (second) stage of CKD, these criteria should not be firmly limited to stage 4 and 5, defined exclusively on estimation of glomerular filtration rate.

Forum Nefrologiczne 2011, vol. 4, no 2, 189–192

Key words: renal anemia, children, erythropoiesis stimulating agents

Leczenie środkami stymulującymi erytropoezę u dzieci z przewlekłą chorobą nerek, pozostających na leczeniu zachowawczym, na terapii nerkozastępczej, a w tym po transplantacji nerki, jest od wielu lat postępowaniem standardowym. W tej specyficznej grupie pacjentów istnieją pewne odrębności postępowania

oraz występują swoiste ograniczenia w dostępie do tego leczenia.

Ogólne wskazania do stosowania środków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*) u dzieci z przewlekłą chorobą nerek oraz zasady leczenia są oparte na podobnych regułach postępowania jak tera-

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ryszard Grenda
Klinika Nefrologii, Transplantacji Nerek
i Nadciśnienia Tętniczego
Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka
Al. Dzieci Polskich 20, 04-730 Warszawa
tel./faks: (22) 815 15 41
e-mail: r.grenda@czd.pl

▶▶ Jak dotąd u dzieci są zarejestrowane epoetyna beta, darbepoetyna alfa i epoetyna alfa ◀◀

▶▶ U dzieci istnieje zależność farmakokinetyki ESA od wieku pacjenta; im młodsze dziecko, tym większa dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest niezbędna do uzyskania efektu klinicznego ◀◀

pia u dorosłych chorych, określonych w odpowiednich zaleceniach międzynarodowych, jak też ogólnopolskich [1–6].

Dostępność poszczególnych odmian ESA u dzieci jest ograniczona wymogami rejestracyjnymi w tej grupie wiekowej. Jak dotąd (marzec 2011 r.) u dzieci są zarejestrowane epoetyna beta (bez ograniczeń), darbepoetyna alfa (zastrzeżenie — brak badań poniżej 1. rz.) i epoetyna alfa (bez ograniczeń tylko u dzieci hemodializowanych w fazie podtrzymywania). Glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta, jak i epoetyna teta nie zostały dotąd zarejestrowane do stosowania u chorych poniżej 18. rz. [1, 7].

Leków biopodobnych nie przebadano do tej pory w leczeniu niedokrwistości u dzieci, a dodatkowo ich przydatność do potencjalnych zastosowań w tej populacji ogranicza niemożność podawania podskórnego oraz podawania u dzieci dializowanych otrzewnowo i jeszcze niedializowanych. W chwili obecnej trwają lub są w trakcie oceny przez Europejską Agencję do spraw Leków badania preparatów takich jak: glikol metoksypolietylenowy epoetyny beta i peginesatide w leczeniu niedokrwistości u dzieci z przewlekłą chorobą nerek.

U dzieci istnieje zależność farmakokinetyki ESA od wieku pacjenta; im młodsze dziecko, tym większa dawka w przeliczeniu na kilogram masy ciała jest niezbędna do uzyskania efektu klinicznego. Dodatkowo u dzieci stwierdza się także dużą zmienność międzyosobniczą parametrów farmakokinetycznych, które wykazują zależność także od etapu przewlekłej choroby nerek — im niższa wyliczona wielkość filtracji kłębuszkowej, tym wyższa jest efektywna dawka leku [8–10].

Warto podkreślić, że niedokrwistość występuje u ponad 18% dzieci w stadium 2. przewlekłej choroby nerek, u 36% w stadium 3. i wzrasta do ponad 70% u dzieci w 5. stadium choroby (niedializowanych). Natomiast stosowanie ESA u dzieci z przewlekłą chorobą nerek jest obecnie ograniczone zasadami finansowania takiego leczenia jedynie do 4. i 5. stadium niewydolności nerek [11–12].

Stosowanie do oceny stopnia niedokrwistości kryteriów, które dotyczą populacji dorosłych, może powodować niedoszacowanie częstości występowania niedokrwistości u dzieci. Zastosowanie zależnych od wieku definicji niedokrwistości (-2 SD i $< 5.$ percentyla normy dla wieku) zwiększyłoby częstość jej rozpoznawania [13].

Ponieważ wskazania do zastosowania ESA mogą dotyczyć chorych już od 2. stadium przewlekłej choroby nerek, to nie powinny one być

ograniczane do stadiów 4. i 5. wyliczanych jedynie na podstawie wskaźnika filtracji kłębuszkowej. Obecność niedokrwistości (przy usunięciu pozostałych czynników mogących ją wywołać) na wcześniejszych etapach przewlekłej choroby nerek powinna skłaniać do rozpoczęcia leczenia ESA, a odpowiednie zmiany w opisie Programu Leczenia Niedokrwistości Nerkopochodnej powinny umożliwić takie postępowanie [11].

W odróżnieniu od populacji osób dorosłych nie ma bezpośrednich dowodów na to, że utrzymanie wartości hemoglobiny $\geq 12\text{ g/dl}$ zwiększa częstość powikłań sercowo-naczyniowych i śmiertelność u dzieci, natomiast są dane mówiące, że utrzymanie stężenia hemoglobiny w zakresie $11\text{--}12\text{ g/l}$ korzystnie wpływa na jakość życia chorych [3, 14–16].

Jedną z przyczyn niedokrwistości bądź też oporności na leczenie ESA wymagającą zwiększenia ich dawek może być stosowanie nefroprotekcji opartej na podawaniu inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitor*) lub antagonistów receptora angiotensyny (ARB, *angiotensin receptor blocker*), dlatego stosowanie tych leków, zwłaszcza w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek, wymaga starannego monitorowania morfologii krwi [17–19].

Dzieci z przewlekłą chorobą nerek otrzymujące ACEI/ARB ze wskazań nefro- i kardioprotekcyjnych, u których czasami występuje nasilona niedokrwistość, mogą wymagać stosowania wyższych dawek ESA do osiągnięcia zalecanego efektu terapeutycznego [20].

Ponad 90% dzieci dializowanych w Polsce otrzymuje ESA. Natomiast zgodnie z dostępnymi danymi w polskiej populacji dzieci z przewlekłą chorobą nerek leczonych zachowawczo jedynie około 20% jest obecnie leczonych ESA [21–23].

Raportowana w piśmiennictwie częstość występowania niedokrwistości u dzieci po transplantacji nerki jest zróżnicowana i wynosi (zależnie od źródła informacji) 20–80%. W populacji polskiej wynosi ona 16% po roku i 27% po 5 latach po transplantacji. Poza tradycyjnymi przyczynami niedokrwistości u biorców przeszczepu nerki przed włączeniem do leczenia ESA należy wykluczyć lub złagodzić nasilenie dodatkowych czynników bezpośrednio związanych z transplantacją, takich jak działania niepożądane immunosupresji oraz zakażenia wirusowe [24–29].

Podobnie jak w przypadku przewlekłej choroby nerek leczonej zachowawczo, dostępność ESA dla biorców przeszczepu nerki powinna być większa [30].

PODSUMOWANIE

Ogólna dostępność ESA dla dzieci dializowanych w Polsce jest zadowalająca i nie notuje się ograniczeń w tym zakresie. Ograniczenia w tej grupie chorych dotyczą głównie braku możliwości praktycznego stosowania niektórych postaci ESA z powodu braku rejestracji w pediatrycznej grupie wiekowej. U dzieci istnieje swoista odrębność dawkowania i farmakokinetyki ESA, powodująca konieczność indywidualnego doboru dawki leku. Ze względu na

to, że wskazania do zastosowania ESA mogą dotyczyć chorych już od 2. stadium przewlekłej choroby nerek, nie powinny być ograniczane do stadium 4. i 5. rozpoznawanych jedynie na podstawie wyliczonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej; dotyczy to także biorców przeszczepu nerki. Należy uwzględnić powyższe odrębności w opisie Programu Leczenie Niedokrwistości Nerkopochodnej, co umożliwiłoby objęcie leczeniem ESA dzieci we wczesnej fazie przewlekłej choroby nerek, które są tej możliwości pozbawione z przyczyn formalnych.

STRESZCZENIE

Ogólne wskazania do stosowania środków stymulujących erytropoezę (ESA, *erythropoiesis stimulating agents*) u dzieci z przewlekłą chorobą nerek są określone w odpowiednich zaleceniach. Częstość występowania niedokrwistości w tej populacji może być niedoszacowana i zastosowanie odpowiednich definicji (-2 SD i < 5 . percentyla normy dla wieku) zwiększyłoby częstość jej rozpoznawania. W Polsce około 90% dzieci dializowanych, około 20% dzieci z przewlekłą chorobą nerek i około 5% dzieci po transplantacji nerki otrzymuje ESA. Do-

stępność poszczególnych odmian ESA u dzieci jest ograniczona wymogami rejestracyjnymi w tej grupie wiekowej. U dzieci istnieje zależność farmakokinetyki ESA od wieku pacjenta i duża zmienność parametrów farmakokinetycznych. Ze względu na to, że wskazania do zastosowania ESA mogą dotyczyć chorych już od 2. stadium przewlekłej choroby nerek, nie powinny być one ograniczane do stadiów 4. i 5., rozpoznawanych jedynie na podstawie wyliczonego wskaźnika filtracji kłębuszkowej.

Forum nefrologiczne 2011, tom 4, nr 2, 189–192

Słowa kluczowe: niedokrwistość, dzieci, środki stymulujące erytropoezę

1. Schroder C.H., the European Pediatric Peritoneal Dialysis Working Group. The management of anemia in pediatric peritoneal dialysis patients. Guidelines by an ad hoc European committee. *Pediatr. Nephrol.* 2003; 18: 805–809.
2. Locatelli F., Covic A., Eckardt K.U. i wsp. ERA-EDTA ERBP Advisory Board. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: a position statement by the Anemia Working Group of European Renal Best Practice (ERBP). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2009; 24: 348–354.
3. Rutkowski B., Więcek A., Nowicki M. i wsp. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące leczenia niedokrwistości nerkopochodnej u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek w okresie przeddializacyjnym. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 11.
4. Kokot F., Rutkowski B. Oporność na erytropoetynę u chorych z przewlekłą chorobą nerek. W: Kokot F., Franek E. Niedokrwistość u chorych z przewlekłą niewydolnością nerek przed rozpoczęciem leczenia nerkozastępczego. Medical Press, Gdańsk 2003; 39–46.
5. Rutkowski B. Aktualne problemy dotyczące rozpoznawania i terapii niedokrwistości nerkopochodnej. *Forum Nefrol.* 2010; 3: 291–297.
6. Dębska-Ślizień A., Rutkowski B., Biedunkiewicz B. Rozpoznawanie i leczenie niedokrwistości nerkopochodnej. W: Rutkowski B., Czekalski S. (red.). Rozpoznanie i leczenie chorób nerek — wytyczne, zalecenia i standardy postępowania. Wyd. Med. Termedia, Poznań 2008: 237–246.
7. Durkan A.M., Keating L.E., Vigneux A., Geary D.F. The use of darbepoetin in infants with chronic renal impairment. *Pediatr. Nephrol.* 2006; 21: 694–697.
8. Port R.E., Mehls O. Erythropoietin dosing in children with chronic kidney disease: based on body size or on hemoglobin deficit? *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 435–437.
9. Shi R., Derendorf H. Pediatric dosing and body size in biopharmaceutics. *Pharmaceutics* 2010; 2: 389–418.
10. Sieniawska M., Roszkowska-Blaim M. Recombinant human erythropoietin dosage in children undergoing hemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr. Nephrol.* 1997; 11 (5): 628–630.
11. Van Damme-Lombaerts R., Herman J. Erythropoietin treatment in children with renal failure. *Pediatr. Nephrol.* 1999; 13: 148–152.
12. Atkinson M., Martz K., Warady B., Nen A. Risk of anemia in pediatric kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediatr. Nephrol.* 2010; 25: 1699–1706.
13. Dembińska-Kieć A., Naskalski J.W. (red.). Diagnostyka laboratoryjna z elementami biochemii klinicznej. Urban & Partner, Wrocław 2002: 949–954.
14. Lewis M., Shaw J., Reid C. i wsp. Aspects of anaemia management in children with established renal failure. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2007; 22 (supl. 7): vii81–vii83.
15. Amaral S., Hwang W., Fivush B., Frankenfield D., Furth S. Association of mortality and hospitalization with achievement of

Piśmiennictwo

- adult hemoglobin targets in adolescents maintained on hemodialysis. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17: 2878–2885.
16. Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M. i wsp. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4: 48–56.
 17. Durmus A., Dogan E., Erkoc R. i wsp. Effect of valsartan on erythropoietin and hemoglobin levels in stage III–IV chronic kidney disease patients. *Int. J. Clin. Pract.* 2005; 59 (9): 1001–1004.
 18. Gossmann J., Burkhardt R., Harder S. i wsp. Angiotensin II infusion increases plasma erythropoietin levels via an angiotensin II type 1 receptor-dependent pathway. *Kidney Int.* 2001; 60 (1): 83–86.
 19. Vlahakos D.V., Marathias K.P., Madias N.E. The role of the renin-angiotensin system in the regulation of erythropoiesis. *Am. J. Kidney Dis.* 2010; 56 (3): 558–565.
 20. Bamgbola O.F., Kaskel F.J., Coco M. Analyses of age, gender and other risk factors of erythropoietin resistance in pediatric and adult dialysis cohorts. *Pediatr. Nephrol.* 2009; 24: 571–579.
 21. Grenda R., Rubik J., Rutkowski B. Dializoterapia w ośrodkach dziecięcych. W: Rutkowski B. i Zespół Konsultanta Krajowego w dziedzinie Nefrologii. Raport o stanie leczenia nerkozastępczego w Polsce — 2008. Gdańsk 2010.
 22. Jander A., Nowicki M., Tkaczyk M. i wsp. Does a late referral to a nephrologist constitute a problem in children starting renal replacement therapy in Poland? — a nationwide study. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21 (4): 957–961.
 23. Jander A., Tkaczyk M. i wsp. Erythropoiesis stimulating agents in the treatment of anaemia in chronically dialysed children — a prospective multicentre analysis. ERA-EDTA Congress 2010. *Nephrol. Dial. Transplant. Plus* 2010.
 24. Al-Khoury S., Shah N., Afzali B. i wsp. Post-transplant anemia in adult and pediatric renal allograft recipients — Guy's Hospital experience. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2006; 21: 1974–1980.
 25. Al-Uzri A., Yorgin P., Kling P. Anemia in children after transplantation: etiology and the effect of immunosuppressive therapy on erythropoiesis. *Pediatr. Transplant.* 2003; 7: 253–264.
 26. Yorgin P.D., Belson A., Sanchez J. i wsp. Unexpectedly high prevalence of posttransplant anemia in pediatric and young adult renal transplant recipients. *Am. J. Kid. Dis.* 2002; 40 (6): 1306–1318.
 27. Mitsnefes M.M., Subat-Dezulovic M., Khoury P. i wsp. Increasing incidence of post-transplant anemia in children. *Am. J. Transplant.* 2005; 5: 1713–1718.
 28. Nagarajan S., Mansfield E., Hsieh S. i wsp. Transplant renovascular stenoses associated with early erythropoietin use. *Clin. Transplant.* 2007; 21: 597–608.
 29. Grenda R. Factors influencing the development of chronic renal allograft nephropathy in children. *Pol. Merkur. Lek.* 2000; 8 (46): 282–283.
 30. Rutkowski B., Więcek A., Durlak M. z Grupą Ekspertów. Stanowisko Zespołu Ekspertów dotyczące aktualnych problemów diagnostyki i terapii zaburzeń układu czerwono krwinkowego u pacjentów po przeszczepieniu nerki. *Nefrol. Dial. Pol.* 2010; 14: 173–175.